

平成29年度シニア・リサーチフェロー

# 研究成果報告書

平成30年4月30日提出

公益財団法人 がん研究振興財団  
理事長 堀田 知光 殿

報告者氏名： 相川 博明 印

研究課題：希少がん PDX モデルにおける新規薬剤開発の発行薬理解析に関する研究  
(テーマ)

研究期間： 自 平成 29年 4月 1日

至 平成 30年 3月 31日

研究指導者：氏名 濱田 哲暢



公益財団法人 がん研究振興財団

## 【研究の背景と目的】

希少がん領域では、未だに適切な動物モデルにて Proof of Concept が確認された非臨床試験が十分に行われていないのが現状である。本研究は、革新的がん診断・治療薬の実用に向けた非臨床試験（領域 3-1）の研究課題「希少がんに対する医師主導臨床試験と連動する個別化 PDX モデルを用いたバスケット型非臨床試験の実施」で作成された希少がん患者由来 Patient derived xenograft (PDX) モデルを用いた新規開発医薬品の薬効試験を行い、従来の薬効薬理試験以外に、質量分析イメージング法を用いて投与薬物や関連分子の組織内分布、局所濃度の可視化、さらに新規化合物の mechanism of action 解析を実施することを目指し、新規評価法を実施するための基盤構築を目的として実験を実施した。

## 【実験方法】

現在企業治験 (Phase II) が行われている未承認新規抗がん剤 A の希少がん PDX モデルの評価を想定し、質量分析イメージング法 (iMScope) を用いた薬剤 A についての定量的評価を実施した。組織ホモジネートに薬剤 A を濃度ごとに含有させ、切片試料を作製し、質量分析イメージング法により薬物検出性を評価した。

## 【結果と考察】

含有濃度に従い、ホモジネート試料上での薬剤 A の分布が確認された (図 1)。また、薬剤を含有していないホモジネート組織については薬剤由来シグナルの検出が見られなかった。各ホモジネート試料上での強度については、本分析ソフトの ROI 設定仕様等の都合により画像解析ソフト“BioMap (Ver. 3.8.0.4)”を用いて追加解析を実施した。5つのホモジネート試料について、それぞれ  $74.3 \text{ mm}^2$  の解析 ROI 中の検出ピクセル数 (Population), 平均強度 (Mean) および総イオン強度 (Total ion intensity) を算出しグラフ化した (図 2)。検出ピクセル数, 平均強度, 総イオン強度については、濃度との近似線  $R^2$  値がそれぞれ 0.8985, 0.9259, 0.9817 であった。また、追加解析から、低濃度領域ではより高い直線性が得られることがわかった。

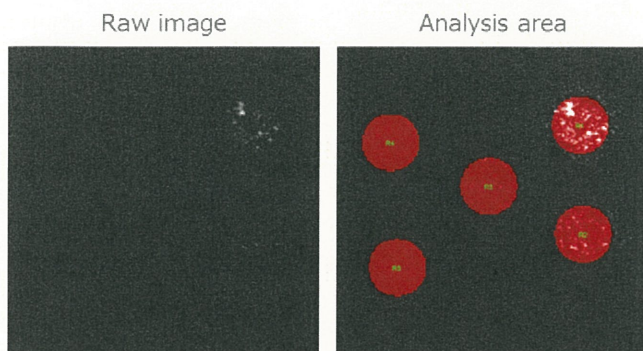


図1 ホモジネート試料のMSイメージング結果についてのBioMAP解析  
iMScopeにて取得したMSイメージングデータをBioMAP上にて解析した。解析ROIはすべて74.3 mm<sup>2</sup>として解析数値を算出した。面積についてはBioMAPの測定数値に従った。

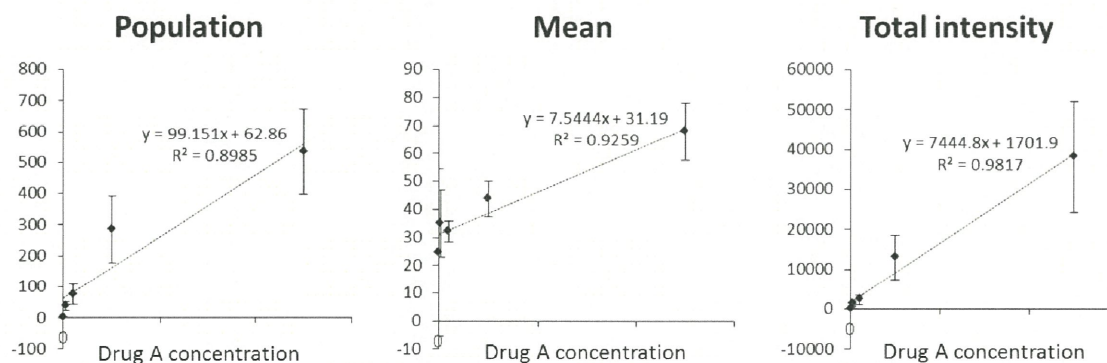


図2 MSイメージングデータの解析

Population: 検出ピクセル数; Mean: (ROI中)平均シグナル強度, Total intensity: 総イオン強度。

### 【まとめと展望】

今回薬剤A含有ホモジネート試料を用いてMSイメージング法による検討を行うことで、生体試料中薬剤Aの定量的分布評価法を構築した。本研究成果は、希少がんPDXへの薬効薬理試験試料の評価に直接使用可能な方法であり、医薬品開発迅速化に繋がることが期待される。

